

European Patent Application 0 564 672 A1**Aqueous peritoneal dialysis solution**

5

The invention relates to an aqueous peritoneal dialysis solution, this solution being obtained immediately before use from two separate solutions, and the first separate solution comprising an osmotically active substance and the second separate solution comprising bicarbonate ions, where the first separate solution comprises anions of mono- and/or dicarboxylic acids and has a pH of 4.5-5.8, and the second
10 separate solution comprises an amino acid component or a peptide component and has a pH of 7.2-10.0, and the solution ready for use comprises 23 to 26 mmol/l bicarbonate ions and has a CO₂ partial pressure of 25-70 mmHg and a pH of 7.2-7.6.

The present invention relates to an aqueous peritoneal dialysis solution which is obtained immediately before use from two separate solutions and comprises an osmotically active substance and bicarbonate ions.

- 5 It is necessary in patients with acute or chronic renal insufficiency to compensate the limited kidney function by alternative methods. Alternative methods of this type are haemodialysis and peritoneal dialysis. In so-called continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), the peritoneal cavity of patients with kidney disease is filled several times a day with a fresh peritoneal dialysis solution. In this type of dialysis the
10 removal of toxins and water takes place through the peritoneal membrane which lines the entire abdominal cavity. The peritoneum forms a semipermeable membrane in the mass transfer, through which dissolved substances pass in the sense of diffusion. Details of this mass transfer are not yet conclusively explained. Within two to three hours the diffusion results in an increase in the concentration of the
15 substances normally eliminated with the urine in the freshly introduced peritoneal dialysis solution. There is simultaneous removal, in accordance with the osmotic equilibrium, of fluid through ultrafiltration. The peritoneal dialysis solution remains for 4 to 8 hours in the abdominal cavity and is then discharged to the outside through a catheter. The procedure usually takes place four times a day and lasts about 30-40
20 minutes. When the peritoneal dialysis solution is changed it is necessary to disconnect the catheter from a tubing system which extends to the peritoneal dialysis bag.

- The dialysis solutions used to date in particular in continuous ambulatory peritoneal
25 dialysis usually have, for stability reasons, an acidic pH in the range 5.2-5.5. Such acidic dialysis solutions may lead to damage to the peritoneum, to stimulation of the immune system of the body and to pain in the abdominal cavity. Thus, for example, DE-A-38 21 043 describes such an acidic dialysis and irrigation solution for intraperitoneal administration. However, there are also peritoneal dialysis solutions
30 whose pH is between 7.0 and 7.6. Such a solution, which consists of two separate solutions, is disclosed in EP-A-0 399 549. One separate solution comprises an osmotically active substance and has a pH of from 5.5 to 6.2, and the other separate solution comprises bicarbonate ions and has a pH of from 7.0 to 7.6. The problem arising here is that the two separate solutions have inadequate stability, especially of
35 their pH. In addition, the pH can be adjusted only with difficulty in the separate solutions.

The object on which this invention is based was thus to provide a peritoneal dialysis solution with physiological composition in relation to pH, bicarbonate ion

concentration and $p\text{CO}_2$ with which the abovementioned pH problems do not occur.

The present invention relates to an aqueous peritoneal dialysis solution according to Claim 1.

5

Advantageous embodiments are described in Claims 2 to 7.

10 In the claimed peritoneal dialysis solution, a physiological composition in relation to pH, bicarbonate ion concentration and $p\text{CO}_2$ is achieved and, as a consequence of the buffering effect of the anions of the mono- or dicarboxylic acids or of the amino acids or peptides, the pH can very easily be adjusted accurately in the separate solutions.

15 The pH of the first separate solution is from 4.5 to 5.8, preferably 4.8 to 5.6, in particular 5.0 to 5.5.

Examples of anions of mono- and/or dicarboxylic acids used in the first separate solution are lactate, acetate, citrate or formate, preferably lactate or acetate, in particular lactate.

20

Examples of suitable osmotically active substance in the first separate solution are glucose, galactose, polyglucose or fructose, and polyols such as glycerol or sorbitol. Glucose or galactose is preferably used, especially glucose.

25 The pH of the second separate solution is from 7.2 to 10.0, preferably 7.3 to 8.0, in particular 7.4 to 7.6.

30 The second separate solution comprises mixtures of amino acids or single amino acids or mixtures of peptides or single peptides. Selection of the amino acid or amino acid mixture or of the peptide or peptide mixture is not subject to any restriction. Each of the twenty known amino acids is equally preferred as single component or within a mixture. Examples of peptides used are hydrolysates of milk proteins.

35 The pH values of the first and second separate solution are adjusted with physiologically tolerated acids such as, for example, HCl, lactic acid or acetic acid, preferably with HCl.

The two separate solutions are generally mixed together in the ratio of from 3:1 to 1:3, preferably 1:1 to 1:2.

The following statements refer to the composition of the peritoneal dialysis solution, i.e. after the two separate solutions have been combined.

- 5 The concentration of the osmotically active substance in the peritoneal dialysis solution is 0.5% to 10%, preferably 0.8% to 7%, particularly preferably 1% to 5%.

- 10 The concentration of the anions of the mono- and/or dicarboxylic acids in the peritoneal dialysis solution is 5 to 100 mmol/l, preferably 10 to 60 mmol/l, in particular 15 to 40 mmol/l.

- 15 The concentration of the amino acid component or of the peptide component in the peritoneal dialysis solution is from 0.05% by weight to 2% by weight, preferably 0.1% by weight to 1% by weight, in particular 0.2% by weight to 0.5% by weight.

The concentration of the osmotically active substance is reduced according to the contribution of the abovementioned components to the osmotic activity.

- 20 The peritoneal dialysis solution preferably also comprises ions selected from Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} or K^+ . The concentrations of these ions are disclosed in the prior art, such as EP-A-0 399 549 or EP-A-0 347 714.

- 25 The peritoneal dialysis solution may furthermore comprise preferably conventional additions, for example vitamins, hormones which influence protein metabolism, fatty acids and/or fats.

The peritoneal dialysis solution has according to the invention the following parameters: 23-26 mmol/l bicarbonate ions, 25 to 70 mm pCO_2 , pH 7.2 to 7.6.

- 30 The aforementioned parameters of the peritoneal dialysis solution can be controlled via the compositions of the two separate solutions, so that the two separate solutions must be accurately adapted to one another.

- 35 The respectively necessary pH of the second separate solution, pH_{II} , is defined by the following equation, it being evident that the pH_{II} depends on the concentrations and the respective pK values of the substances and on the pH_I which is normally preset.

$$pH_H = pK_H + \log \left[\frac{C_{HM}(10^{pH_H - pK_H} + 1)}{C_{HM} - D(10^{pH_H - pK_H} + 1)} - 1 \right] \quad (1)$$

$$\text{where } D = C_{HM} \left[\frac{1}{10^{pH_H - pK_{H+1}}} - \frac{1}{10^{pH_H - pK_{H+1}}} \right] \quad (2)$$

- When only one dissociating substance is present in each of the two separate solutions, the pK of the carbonyl group can be employed for the first separate solution, and that of the amino group can be employed for the second separate solution. If two or more dissociating groups are present in the two separate solutions, the combined pK over all dissociating groups can be calculated for each of the two separate solutions by the following equation:

$$pK = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} C_i pK_i}{\sum_{i=1}^{i=n} C_i} \quad (3)$$

- 10 If, for example, there are two dissociating groups per substance, the \overline{pK} is calculated as follows:

$$\overline{pK} = \frac{pK_1 + pK_2}{2} \quad (4)$$

- 15 where in the region of $pH \leq 6.5$ only the anionic groups, and in the region of $pH > 6.5$ only the cationic groups, are taken into account. In the case of histidine, therefore, the pK of the carbonyl group is not taken into account in the calculation of \overline{pK} .

The abbreviations have the following meanings:

20

- pH_H = pH of the second separate solution
 C_{HM} = total of the molar concentrations in the peritoneal dialysis solution of bicarbonate ions plus amino acid component or peptide component

- from the second separate solution
- pK_{II} = pK of the components in the second separate solution (calculated by formula (3) if necessary)
- pH_M = desired pH of the peritoneal dialysis solution after the two separate solutions have been combined
- 5 pH_I = pH of the first separate solution
- c_{IM} = total of the molar concentrations in the peritoneal dialysis solution of the anions of the mono- and/or dicarboxylic acids from the first separate solution
- 10 pK_I = pK of the carboxylic acids of the first separate solution (calculated by formula (3) if necessary)
- c_i = concentration of substance i
- pK_i = pK of substance i
- pK_1 = pK of dissociating group 1
- 15 pK_2 = pK of dissociating group 2
- \overline{pK} = average pK for substances having two dissociating groups

The pH to be adjusted for the second separate solution is calculated using indicated equation (1). It is necessary for this to calculate the pK values of the two separate solutions, using equation (3). The following must additionally be known or must previously have been fixed: the pH of the peritoneal dialysis solution (after the two separate solutions have been combined); the pH of the first separate solution comprising the anions of the mono- and/or dicarboxylic acids, and the concentrations in the peritoneal dialysis solution of the carboxylic acids originating from the first or second separate solution, and of the bicarbonate and the amino acids or the peptides. D in equation (2) is calculated using these variables and is inserted into equation (1). It is possible with the aid of the above system of equations to determine, for each amino acid or each amino acid mixture or each peptide or each peptide mixture, the pH to be adjusted in the second separate solution in order to achieve a desired pH in the peritoneal dialysis solution after the two separate solutions have been mixed.

20

25

30

The statements above about the calculation of the pH of the second separate solution apply analogously also to the first separate solution when the parameters of the second separate solution and of the peritoneal dialysis solution are known.

35

Since the second separate solution comprises bicarbonate, the adjustment of the pH in the second separate solution takes place with exclusion of air, in order to allow minimal escape of CO_2 .

Manipulation of the peritoneal dialysis solution according to the invention can take place by known methods, e.g. as disclosed in EP-A-0 161 471. The sterilization and storage of the two separate solutions preferably takes place in a two-chamber bag.

5 Before use of the peritoneal dialysis solution, sterile mixing of the two separate solutions is possible in a very simple manner by opening a valve between the chambers. Since these bags are usually made of synthetic material, attention must be paid to their gas impermeability, especially for CO_2 . These bags are therefore sealed toward the outside with aluminium sheet.

10

An alternative to the two-chamber bag is for the two separate solutions to be sterilized and stored in separate containers (bags, bottles). The mixing of the two separate solutions which is necessary before use preferably takes place via a suitable connecting system (tubing system).

15

For practical reasons, the bicarbonate-containing second separate solution contains no Ca^{2+} in order to avoid precipitation of CaCO_3 .

20 The peritoneal dialysis solutions according to the invention are normally used in peritoneal dialysis. However, they are also employed in haemodialysis.

The invention is described on the basis of the figures below:

25 Figure (A) shows the dependence of the pH to be adjusted in the second separate solution on the concentration in the peritoneal dialysis solution (c_{IIM}) and the pK of the substances from the second separate solution, in order to achieve a peritoneal dialysis solution with a pH of 7.4 after mixing with the first separate solution (pH = 5.2). The pK of the first separate solution is $\text{pK}_1 = 4.0$ and the concentration of the mono- and/or dicarboxylic acid anions in the first separate solution $c_1 = 70 \text{ mmol/l}$.

30

As shown in Figure (A), the pH to be adjusted in the second separate solution depends on the concentration of the substances from the second separate solution. At higher concentrations, and depending on the pK, the pH is relatively insensitive to small changes in concentration. However, at low concentrations, small changes in concentration have a very large effect on the necessary pH_{II} . For this reason, concentrations in the upper region are preferred for the preparation.

35

Figure (B) shows the dependence of the pH to be adjusted in the second separate solution (pH_{II}) on the pK of the substances from the second separate solution and

their concentration in the peritoneal dialysis solution in order to achieve a peritoneal dialysis solution with a pH of 7.4 after mixing with the first separate solution (pH = 5.2). The pK of the first separate solution is $pK_1 = 4.0$ and the concentration of the mono- and/or dicarboxylic acid anions in the first separate solution is $c_1 = 70 \text{ mmol/l}$.

5

It is clear from Figure (B) that, with the exception of the minimum of the curves, two pK values lead to the same pH_{II} . It is likewise clear that at a particular pK_{II} the chosen concentration is decisive for whether it is possible to adjust a pH so that the desired pH_M can be adjusted after the two separate solutions are mixed.

10

The following example illustrates the invention.

The peritoneal dialysis solution consists initially of two separate solutions which are present in separate compartments of a two-chamber bag. On the one hand, the first separate solution comprises glucose, lactate and electrolytes and, on the other hand, the second separate solution comprises bicarbonate ions and 15 different amino acids. Immediately before use, the two separate solutions are mixed to give a peritoneal dialysis solution. A physiological pH of from 7.20 to 7.60 at 37°C has been fixed for this mixture, the average result being a physiological pH of 7.4. It is moreover intended that the glucose-containing first separate solution have pH = 5.00, 5.20 or 5.50 (before autoclaving) and, in accordance with these specifications, the pH of the second separate solution is to be calculated and then adjusted by means of acid.

25 The two separate solutions are moreover designed so that the peritoneal dialysis solution ready for use includes 24 mmol/l bicarbonate.

First separate solution (glucose/lactate solution):

30 2.96%, 5.38% or 9.63% glucose
40 mmol/l Na lactate ($pK_a = 3.86$)
4.7 mmol/l CaCl_2
2 mmol/l MgCl_2
258 mmol/l NaCl

35

Second separate solution (amino acid/bicarbonate solution):

40.44 mmol/l Na bicarbonate ($pK_a = 5.98$)
0.4% by weight (31.25 mmol/l) amino acids

Peritoneal dialysis solution (mixture of the two separate solutions):

- 0.75 l of first separate solution + 1.25 l of second separate solution
1.11%, 2.02% or 3.61% glucose
- 5 0.25% by weight amino acids
15 mmol/l Na lactate
24 mmol/l Na bicarbonate
(1.28 mmol/l CO_2)
1.75 mmol/l CaCl_2
- 10 0.75 mmol/l MgCl_2
97 mmol/l NaCl

Amino acids used:

- 15 Valine 2.70 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.62$)
Leucine 1.77 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.6$)
Isoleucine 1.47 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.62$)
Methionine 1.30 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.21$)
Lysine/HCl 0.95 mmol/l ($\overline{\text{pK}}_a = 9.74$)
- 20 Histidine 1.04 mmol/l ($\overline{\text{pK}}_a = 7.5$)
Threonine 1.24 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.12$)
Phenylalanine 0.78 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.13$)
Tryptophan 0.30 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.39$)
Arginine 1.40 mmol/l ($\overline{\text{pK}}_a = 10.76$)
- 25 Alanine 2.42 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.69$)
Proline 1.16 mmol/l ($\text{pK}_a = 10.6$)
Glycine 1.54 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.6$)
Serine 1.10 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.15$)
Tyrosine 0.36 mmol/l ($\text{pK}_a = 9.11$)

30

Firstly, the pK values are calculated separately for the first and second separate solution by equation (3). D is calculated using equation (2) and the above data for the first separate solution. Since all the variables for solving equation (1) are now known, the pH for the second separate solution can be calculated with this equation.

- 35 The pH is adjusted with 1 mol/l HCl.

The pH values of the first and second separate solution were in each case determined before autoclaving. After the autoclaving, they were mixed to give a CAPD solution ready for use. The number of bags investigated per series of tests

was 8 or 9. Duplicate determinations were carried out on all the bags. In addition, the $p\text{CO}_2$ was determined for the peritoneal dialysis solution ready for use. The result is to be found in the following table:

First separate solution	Second separate solution	CAPD solution after mixing the two separate solutions (37°C)		$p\text{CO}_2$ (mmHg)
pH (preset)	pH (adjusted)	pH (req.)	pH (act.)	
5.00	7.25	7.20	7.25	62.7
5.20	7.32	7.40	7.41	38.8
5.50	7.57	7.60	7.59	28.1

5

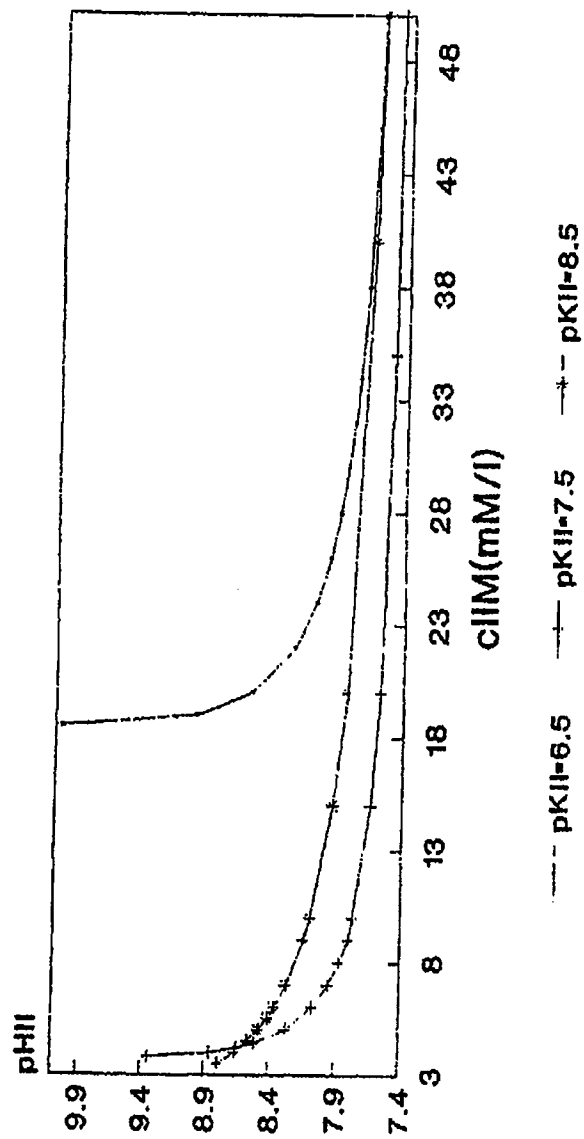
As is evident from the above table, in practice the desired pH values of the peritoneal dialysis solution are obtained in a very good approximation. The difference for the first value is 0.05 pH units and for the two other values only 0.01 pH units in each case. However, it is a prerequisite for good agreement between desired and attained pH in the peritoneal dialysis solution that the pH values in the separate solutions can be adjusted accurately and remain stable.

10

Claims

1. Aqueous peritoneal dialysis solution, where this solution is obtained immediately before use from two separate solutions, and the first separate solution comprises an osmotically active substance and the second separate solution comprises bicarbonate ions, characterized in that the first separate solution comprises anions of mono- and/or dicarboxylic acids and has a pH of 4.5-5.8, and the second separate solution comprises an amino acid component or a peptide component and has a pH of 7.2-10.0, and the solution ready for use comprises 23 to 26 mmol/l bicarbonate ions and has a CO₂ partial pressure of 25-70 mmHg and a pH of 7.2-7.6.
2. Solution according to Claim 1, characterized in that the two separate solutions are present in separate compartments of a two-chamber bag.
3. Solution according to Claim 1 or 2, characterized in that the amino acid component in the second separate solution is a single amino acid or a mixture of at least two amino acids.
4. Solution according to Claim 1 or 2, characterized in that the peptide component in the second separate solution is a single peptide or a mixture of at least two peptides.
5. Solution according to any of Claims 1-4, characterized in that the osmotically active substance in the first separate solution is glucose.
6. Solution according to any of Claims 1-5, characterized in that the carboxylic acid anion present in the first separate solution is lactate.
7. Solution according to any of Claims 1-6, characterized in that additionally ions selected from Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ or K⁺ are also present.

Figure A



Dependence of pHII on cIIM.

pHII=7.4; cIIM=35 mM/l; pKII=5.2; pKII=4;

pKII=6.6/7.6/8.5

100070.805
Fresenius D10



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 564 672 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92105911.9

(22) Anmeldetag: 06.04.92

(51) Int. Cl. A61M 1/28, A61K 33/14,
A61K 37/02, //(A61K37/02,
33:00,31:70,31:415,31:405,
31:40,31:195,31:19)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.10.93 Patentblatt 93/41

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC
NL PT SE

(71) Anmelder: BAXTER DEUTSCHLAND GMBH
Edisonstrasse 3
D-85716 Unterschleißheim(DE)

(72) Erfinder: Du Moulin, Axel, Dr.
Simon-Rabl-Str. 29 A
W-8062 Markt-Indersdorf(DE)
Erfinder: Müller-Derlich, Jutta, Dr.
Hirschbergstr. 14
W-8000 München 19(DE)

(74) Vertreter: Dost, Wolfgang,
Dr.rer.nat.,Dipl.-Chem. et al
Patent- & Rechtsanwälte
Bardehle . Pagenberg . Dost . Altenburg .
Frohwitter . Geissler & Partner,
Postfach 86 06 20
D-81633 München (DE)

(54) Wässrige Peritonealdialyse-Lösung.

(57) Die Erfindung betrifft eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung, wobei diese Lösung unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und die erste Einzel-Lösung eine osmotisch wirksame Substanz und die zweite Einzel-Lösung Bicarbonationen enthält, wobei die erste Einzel-Lösung Anionen von Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthält und einen pH-Wert von 4,5 - 5,8 besitzt und die zweite Einzel-Lösung eine Aminosäure-Komponente oder eine Peptid-Komponente enthält und einen pH-Wert von 7,2 - 10,0 besitzt, und die gebrauchsfertige Lösung 23 bis 26 mmol/l Bicarbonationen enthält sowie einen CO₂-Partialdruck von 25 - 70 mm Hg und einen pH-Wert von 7,2 - 7,6 besitzt.

EP 0 564 672 A1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung, die unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und eine osmotisch wirksame Substanz und Bicarbonationen enthält.

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz muß die eingeschränkte Nierenfunktion durch alternative Verfahren kompensiert werden. Derartige alternative Verfahren sind die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Bei der sog. CAPD (kontinuierlichen ambulanten Peritoneal-Dialyse) wird die Peritonealhöhle von nierenkranken Patienten mehrfach täglich mit einer frischen Peritonealdialyse-Lösung gefüllt. Bei dieser Art von Dialyse findet die Entgiftung und Entwässerung über die den gesamten Bauchraum auskleidende Peritonealmembran statt. Das Peritoneum bildet beim Stoffaustausch eine semipermeable Membran, durch die gelöste Stoffe im Sinne der Diffusion durchtreten. Einzelheiten dieses Stofftransportes sind noch nicht endgültig aufgeklärt. Innerhalb von zwei bis drei Stunden kommt es durch Diffusion zu einem Konzentrationsanstieg der harnpflichtigen Substanzen in der frisch eingefüllten Peritonealdialyse-Lösung. Gleichzeitig erfolgt entsprechend dem osmotischen Gleichgewicht der Flüssigkeitsentzug durch Ultrafiltration. Die Peritonealdialyse-Lösung verbleibt über 4 - 8 Stunden im Bauchraum und wird danach durch einen Katheter nach außen abgelassen. Die Prozedur erfolgt in der Regel viermal täglich und dauert etwa 30 - 40 Minuten. Beim Wechsel der Peritonealdialyse-Lösung ist eine Diskonnektion zwischen Katheter und einem zum Peritonealdialyse-Beutel verlängernden Schlauchsystem notwendig.

Die bisher insbesondere in der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse verwendeten Dialyse-Lösungen haben aus Stabilitätsgründen meist einen sauren pH-Wert im Bereich von 5,2 - 5,5. Solche sauren Dialyse-Lösungen können zu Schädigungen des Peritoneums, zu Reizungen des Abwehrsystems des Körpers und zu Schmerzen in der Bauchhöhle führen. So ist beispielsweise in der DE-A-38 21 043 eine solche saure Dialysier- und Spüllösung zur intraperitonealen Verabreichung beschrieben. Allerdings gibt es auch schon Peritonealdialyse-Lösungen, deren pH-Wert zwischen 7,0 und 7,6 liegt. Eine solche Lösung, die aus zwei Einzel-Lösungen besteht, ist aus der EP-A-0 399 549 bekannt. Die eine Einzel-Lösung enthält eine osmotisch wirksame Substanz und hat einen pH-Wert von 5,5 bis 6,2 und die andere Einzel-Lösung enthält Bicarbonationen und hat einen pH-Wert von 7,0 bis 7,8. Hier ergibt sich das Problem, daß die beiden Einzel-Lösungen keine ausreichende Stabilität, insbesondere ihres pH-Wertes aufweisen. Darüberhinaus läßt sich der pH-Wert bei den Einzel-Lösungen nur schwierig einstellen.

Die dieser Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand somit darin, eine Peritonealdialyse-Lösung mit physiologischer Zusammensetzung in Bezug auf pH-Wert, Bicarbonationen-Konzentration und pCO_2 bereitzustellen, bei der die oben genannten pH-Probleme nicht auftreten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung gemäß Patentanspruch 1.

Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Ansprüchen 2 bis 7 beschrieben.

In der beanspruchten Peritonealdialyse-Lösung wird eine physiologische Zusammensetzung in Bezug auf pH-Wert, Bicarbonationen-Konzentration und pCO_2 erreicht und infolge der Pufferwirkung der Anionen der Mono- oder Dicarbonsäuren bzw. der Aminosäuren oder Peptide läßt sich der pH-Wert in den Einzel-Lösungen sehr leicht genau einstellen.

Der pH-Wert der ersten Einzel-Lösung beträgt von 4,5 bis 5,8, bevorzugt 4,8 bis 5,6, insbesondere 5,0 bis 5,5.

Als Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren in der ersten Einzel-Lösung werden beispielsweise Lactat, Acetat, Citrat oder Formiat verwendet, vorzugsweise Lactat oder Acetat, insbesondere Lactat.

Als osmotisch wirksame Substanz in der ersten Einzel-Lösung kommen beispielsweise Glukose, Galactose, Polyglukose oder Fructose sowie Polyole wie Glycerin oder Sorbit in Frage. Vorzugsweise wird Glukose oder Galactose verwendet, insbesondere Glukose.

Der pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung beträgt von 7,2 bis 10,0, vorzugsweise 7,3 bis 8,0, insbesondere 7,4 bis 7,6.

Die zweite Einzel-Lösung enthält Mischungen von Aminosäuren oder einzelne Aminosäuren bzw. Mischungen von Peptiden bzw. einzelne Peptide. Die Auswahl der Aminosäure oder der Aminosäuren-Mischung bzw. des Peptids oder der Peptid-Mischung unterliegt keiner Beschränkung. Jede der zwanzig bekannten Aminosäuren ist gleichermaßen als Einzel-Komponente oder innerhalb einer Mischung bevorzugt. Als Peptide werden z.B. Hydrolysate aus Milchproteinen verwendet.

Eingestellt werden die pH-Werte der ersten und zweiten Einzel-Lösung mit physiologisch verträglichen Säuren, wie z.B. HCl, Milchsäure oder Essigsäure, vorzugsweise mit HCl.

Die beiden Einzel-Lösungen werden im allgemeinen im Verhältnis von 3:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:1 bis 1:2, miteinander vermischt.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Zusammensetzung der Peritonealdialyse-Lösung, d.h. nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen.

Die Konzentration der osmotisch wirksamen Substanz in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt 0,5 % bis 10 %, vorzugsweise 0,8 % bis 7 %, besonders bevorzugt 1 % bis 5 %.

Die Konzentration der Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt 5 bis 100 mmol/l, vorzugsweise 10 bis 60 mmol/l, insbesondere 15 bis 40 mmol/l.

5 Die Konzentration der Aminosäure-Komponente bzw. der Peptid-Komponente in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt von 0,05 Gew.-% bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,2 Gew.-% bis 0,5 Gew.-%.

Die Konzentration der osmotisch wirksamen Substanz wird entsprechend dem Beitrag o.g. Komponenten zur osmotischen Wirksamkeit verringert.

10 Die Peritonealdialyse-Lösung enthält bevorzugt noch Ionen ausgewählt aus Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} oder K^+ . Die Konzentrationen dieser Ionen sind aus dem Stand der Technik, wie der EP-A-0 399 549 oder der EP-A-0 347 714, bekannt.

Die Peritonealdialyse-Lösung kann ferner vorzugsweise übliche Zusätze, beispielsweise Vitamine, den Proteinstoffwechsel beeinflussende Hormone, Fettsäuren und/oder Fette enthalten.

15 Die Peritonealdialyse-Lösung hat erfindungsgemäß folgende Parameter: 23 - 26 mmol/l Bicarbonationen, 25 bis 70 mm pCO_2 , pH-Wert 7,2 bis 7,6.

Die vorgenannten Parameter der Peritonealdialyse-Lösung sind über die Zusammensetzungen der beiden Einzel-Lösungen steuerbar, so daß die beiden Einzel-Lösungen exakt aufeinander abgestimmt sein müssen.

20 Der jeweils erforderliche pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung, pH_2 , wird durch folgende Gleichung definiert, wobei deutlich wird, daß der pH_2 von den Konzentrationen und den jeweiligen pK-Werten der Substanzen als auch vom üblicherweise vorgegebenen pH_1 abhängt.

$$25 \quad \text{pH}_2 = \text{pK}_n + \log \left[\frac{C_{\text{mm}}(10^{\text{pH}_1 - \text{pK}_n + 1})}{C_{\text{mm}} - D(10^{\text{pH}_1 - \text{pK}_n + 1})} - 1 \right] \quad (1)$$

30

$$35 \quad \text{wobei} \quad D = C_{\text{mm}} \left[\frac{1}{10^{\text{pH}_1 - \text{pK}_1 + 1}} - \frac{1}{10^{\text{pH}_1 - \text{pK}_n + 1}} \right] \quad (2)$$

Bei Vorliegen nur jeweils einer dissoziierenden Substanz in den beiden Einzel-Lösungen, kann der pK-Wert der Carboxylgruppe für die erste Einzel-Lösung bzw. der Aminogruppe für die zweite Einzel-Lösung eingesetzt werden. Bei Vorliegen von zwei oder mehr dissoziierenden Gruppen in den beiden Einzel-Lösungen ist der Misch-pK über alle dissoziierenden Gruppen für jede der beiden Einzel-Lösungen nach folgender Gleichung zu berechnen:

$$45 \quad \text{pK} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{pK}_i}{\sum_{i=1}^n C_i} \quad (3)$$

50

Bei z.B. zwei dissoziierenden Gruppen pro Substanz wird der $\overline{\text{pK}}$ wie folgt berechnet:

$$55 \quad \overline{\text{pK}} = \frac{\text{pK}_1 + \text{pK}_2}{2} \quad (4)$$

Wobei im Bereich $\text{pH} \leq 6,5$ nur die anionischen Gruppen und im Bereich $\text{pH} > 6,5$ nur die kationischen Gruppen berücksichtigt werden. Bei Histidin wird daher bei der Berechnung des $\bar{\text{pK}}$ der pK-Wert der Carbonylgruppe nicht berücksichtigt.

Die Abkürzungen haben folgende Bedeutungen:

- 5 pH_2 = pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung
- c_{2M} = Summe der molaren Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung von Bicarbonationen plus Aminosäure-Komponente oder Peptid-Komponente aus der zweiten Einzel-Lösung
- pK_2 = pK-Wert der Komponenten der zweiten Einzel-Lösung (berechnet nach Formel (3), falls erforderlich)
- 10 pH_M = gewünschter pH-Wert der Peritonealdialyse-Lösung nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen
- pH_1 = pH-Wert der ersten Einzel-Lösung
- c_{1M} = Summe der molaren Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung der Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren aus der ersten Einzel-Lösung
- 15 pK_1 = pK-Wert der Carbonsäuren der ersten Einzel-Lösung (berechnet nach Formel (3), falls erforderlich)
- c_i = Konzentration der Substanz i
- pK_i = pK-Wert der Substanz i
- pK_1 = pK-Wert der dissoziierenden Gruppe 1
- 20 pK_2 = pK-Wert der dissoziierenden Gruppe 2
- $\bar{\text{pK}}$ = mittlerer pK-Wert für Substanzen mit zwei dissoziierenden Gruppen

Der einzustellende pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung wird mit der angegebenen Gleichung (1) ausgerechnet. Dazu ist die Berechnung der pK-Werte beider Einzel-Lösungen notwendig, was mit Gleichung (3) erfolgt. Weiter müssen bekannt sein bzw. müssen vorher festgelegt werden: Der pH-Wert der Peritonealdialyse-Lösung (nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen); der pH-Wert der, die Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthaltenden ersten Einzel-Lösung sowie die Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung der aus der ersten bzw. zweiten Einzel-Lösung stammenden Carbonsäuren bzw. des Bicarbonats und der Aminosäuren oder der Peptide. Mit diesen Größen wird D in Gleichung (2) ausgerechnet und in Gleichung (1) eingesetzt. Mit Hilfe des obigen Gleichungssystems ist es möglich, für jede Aminosäure oder jede Aminosäuren-Mischung bzw. jedes Peptid oder jede Peptid-Mischung den in der zweiten Einzel-Lösung einzustellenden pH-Wert zu bestimmen, um nach Mischung der beiden Einzel-Lösungen in der Peritonealdialyse-Lösung einen gewünschten pH-Wert zu erreichen.

Was oben für die Ausrechnung des pH-Wertes der zweiten Einzel-Lösung gesagt ist, gilt sinngemäß auch für die erste Einzel-Lösung bei bekannten Parametern der zweiten Einzel-Lösung und der Peritonealdialyse-Lösung.

Da die zweite Einzel-Lösung Bicarbonat enthält, erfolgt die Einstellung des pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung, um möglichst wenig CO_2 entweichen zu lassen, unter Luftabschluß.

Die Handhabung der erfindungsgemäßen Peritonealdialyse-Lösung kann nach bekannten Verfahren erfolgen, z.B. gemäß der EP-A-0 161 471. Die Sterilisierung und Lagerung der beiden Einzel-Lösungen erfolgt vorzugsweise in einem Doppelkammer-Beutel. Vor Gebrauch der Peritonealdialyse-Lösung kann eine sterile Vermischung der beiden Einzel-Lösungen auf sehr einfache Art durch Öffnen eines Ventils zwischen den Kammern erreicht werden. Da diese Beutel meist aus Kunststoff sind, ist auf deren Gasundurchlässigkeit, insbesondere für CO_2 , zu achten. Daher sind diese Beutel nach außen hin mit Aluminiumfolie abgedichtet.

Eine Alternative zum Doppelkammer-Beutel besteht darin, die beiden Einzel-Lösungen in getrennten Behältnissen (Beutel, Flaschen) zu sterilisieren und aufzubewahren. Das vor Gebrauch notwendige Vermischen der beiden Einzel-Lösungen erfolgt vorzugsweise über ein geeignetes Verbindungssystem (Schlauchsystem).

Aus praktischen Erwägungen enthält die bicarbonathaltige zweite Einzel-Lösung kein Ca^{2+} , um die Ausfällung von CaCO_3 zu vermeiden.

Die erfindungsgemäße Peritonealdialyse-Lösung findet üblicherweise in der Peritonealdialyse Verwendung. Sie wird jedoch auch in der Hämodialyse eingesetzt.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Abbildungen beschrieben:

Abbildung (A) zeigt die Abhängigkeit des einzustellenden pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung von der Konzentration in der Peritonealdialyse-Lösung (c_{2M}) und dem pK-Wert der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung, um nach Vermischen mit der ersten Einzel-Lösung ($\text{pH} = 5,2$) eine Peritonealdialyse-Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 zu erreichen. Der pK-Wert der ersten Einzel-Lösung ist $\text{pK}_1 = 4,0$ und die Konzentration der Mono- und/oder Dicarbonsäure-Anionen in der ersten Einzel-Lösung $c_1 = 70 \text{ mmol/l}$.

Wie Abbildung (A) zeigt, ist der in der zweiten Einzel-Lösung einzustellende pH-Wert abhängig von der Konzentration der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung. Bei höheren Konzentrationen und abhängig vom pK-Wert ist der pH-Wert relativ unempfindlich gegen kleine Konzentrationsänderungen. Bei geringen Konzentrationen wirken sich jedoch kleine Konzentrationsänderungen sehr stark auf den erforderlichen pH-Wert aus. Herstellungstechnisch werden daher Konzentrationen im oberen Bereich bevorzugt.

Abbildung (B) zeigt die Abhängigkeit des einzustellenden pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung (pH₂) vom pK-Wert der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung und deren Konzentration in der Peritonealdialyse-Lösung, um nach Mischung mit der ersten Einzel-Lösung (pH = 5,2) eine Peritonealdialyse-Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 zu erreichen. Der pK-Wert der ersten Einzel-Lösung ist pK₁ = 4,0 und die Konzentration der Mono- und/oder Dicarbonsäure-Anionen in der ersten Einzel-Lösung ist c₁ = 70 mmol/l.

Aus Abbildung (B) geht deutlich hervor, daß mit Ausnahme des Minimums der Kurven, zwei pK-Werte zum selben pH₂ führen. Ebenfalls wird deutlich, daß bei einem bestimmten pK₂-Wert die gewählte Konzentration entscheidend ist, ob ein pH-Wert einstellbar ist, so daß sich der gewünschte pH_M-Wert nach Mischung beider Einzel-Lösungen einstellen läßt.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

Die Peritonealdialyse-Lösung besteht zunächst aus zwei Einzel-Lösungen, die in getrennten Kompartimenten eines Doppelkammer-Beutels vorliegen. Dabei handelt es sich zum einen um eine erste Einzel-Lösung enthaltend Glukose, Lactat und Elektrolyte und zum anderen um eine zweite Einzel-Lösung enthaltend Bicarbonationen und 15 verschiedene Aminosäuren. Unmittelbar vor Gebrauch werden beide Einzel-Lösungen zu einer Peritonealdialyse-Lösung vermischt. Für diese Mischung ist ein physiologischer pH-Wert von 7,20 bis 7,60 bei 37 °C festgelegt worden, wobei im Mittel ein physiologischer pH-Wert von 7,4 erreicht wird. Dabei soll die glukosehaltige erste Einzel-Lösung pH = 5,00, 5,20 bzw. 5,50 (vor Autoklavierung) haben und gemäß diesen Vorgaben soll der pH-Wert für die zweite Einzel-Lösung rechnerisch ermittelt werden und dann mittels Säure eingestellt werden.

Beide Einzel-Lösungen sind zudem so konzipiert, daß die gebrauchsfertige Peritonealdialyse-Lösung 24 mmol/l Bicarbonat aufweist.

Erste Einzel-Lösung (Glukose/Lactat-Lösung):

2,96 %, 5,38% oder 9,63 % Glukose
40 mmol/l Na-Lactat (pK_s = 3,86)
4,7 mmol/l CaCl₂
2 mmol/l MgCl₂
258 mmol/l NaCl

Zweite Einzel-Lösung (Aminosäure/Bicarbonat-Lösung):

40,44 mmol/l Na-Bicarbonat (pK_s = 5,88)
0,4 Gew-% (31,25 mmol/l) Aminosäuren

Peritonealdialyse-Lösung (Mischung der beiden Einzel-Lösungen):

0,75 l erste Einzel-Lösung + 1,25 l zweite Einzel-Lösung
1,11 %, 2,02 % oder 3,61 % Glukose
0,25 Gew-% Aminosäuren
15 mmol/l Na-Lactat
24 mmol/l Na-Bicarbonat
(1,28 mmol/l CO₂)
1,75 mmol/l CaCl₂
0,75 mmol/l MgCl₂
97 mmol/l NaCl

Verwendete Aminosäuren:

Valin 2,70 mmol/l (pK_s = 9,62)
Leucin 1,77 mmol/l (pK_s = 9,8)
Isoleucin 1,47 mmol/l (pK_s = 9,62)

- Methionin 1,30 mmol/l ($pK_s = 9,21$)
 Lysin/HCl 0,95 mmol/l ($\overline{pK_s} = 9,74$)
 Histidin 1,04 mmol/l ($\overline{pK_s} = 7,5$)
 Threonin 1,24 mmol/l ($pK_s = 9,12$)
 5 Phenylalanin 0,78 mmol/l ($pK_s = 9,13$)
 Tryptophan 0,30 mmol/l ($pK_s = 9,39$)
 Arginin 1,40 mmol/l ($\overline{pK_s} = 10,76$)
 Alanin 2,42 mmol/l ($pK_s = 9,69$)
 Prolin 1,16 mmol/l ($pK_s = 10,6$)
 10 Glycin 1,54 mmol/l ($pK_s = 9,6$)
 Serin 1,10 mmol/l ($pK_s = 9,15$)
 Tyrosin 0,36 mmol/l ($pK_s = 9,11$)

Zuerst werden die pK -Werte gemäß Gleichung (3) getrennt für die erste und zweite Einzel-Lösung ausgerechnet. Mit Gleichung (2) und den obigen Angaben für die erste Einzel-Lösung wird D ausgerechnet.
 15 Da nun alle Größen für das Lösen von Gleichung (1) bekannt sind, kann der pH-Wert für die zweite Einzel-Lösung mit dieser Gleichung ausgerechnet werden. Eingestellt wird der pH-Wert mit 1 mol/l HCl.

Die pH-Werte der ersten und der zweiten Einzel-Lösung wurden jeweils vor dem Autoklavieren bestimmt. Nach dem Autoklavieren wurden beide zu einer gebrauchsfertigen CAPD-Lösung gemischt. Die Anzahl der untersuchten Beutel je Versuchsserie war 8 oder 9. Es wurden Doppelwert-Bestimmungen bei
 20 allen Beuteln vorgenommen. Bei der gebrauchsfertigen Peritonealdialyse-Lösung wurde ferner der pCO_2 -Wert bestimmt. Das Ergebnis ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

25	Erste Einzel-Lösung	Zweite Einzel-Lösung	CAPD-Lösung nach Vermischen der beiden Einzel Lösungen (37 °C)		pCO_2 (mmHg)
	pH (vorgegeben)	pH (eingestellt)	pH (Soll)	pH (Ist)	
30	5.00	7.25	7.20	7.25	62,7
	5.20	7.32	7.40	7.41	38,8
	5.50	7.57	7,60	7.59	28,1

Wie aus obiger Tabelle zu sehen ist, werden in der Praxis die angestrebten pH-Werte der Peritonealdialyse-Lösung in sehr guter Näherung erhalten. Die Abweichung beträgt beim ersten Wert 0,05 pH-Einheiten und bei den beiden anderen Werten nur jeweils 0,01 pH-Einheiten. Voraussetzung für die gute
 35 Übereinstimmung zwischen angetriebenem und erhaltenem pH-Wert in der Peritonealdialyse-Lösung ist allerdings, daß in den Einzel-Lösungen die pH-Werte exakt eingestellt werden können und stabil bleiben.

Patentansprüche

- 40 1. Wässrige Peritonealdialyse-Lösung, wobei diese Lösung unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und die erste Einzel-Lösung eine osmotisch wirksame Substanz und die zweite Einzel-Lösung Bicarbonationen enthält,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß die erste Einzel-Lösung Anionen von Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthält und einen pH-Wert
 45 von 4,5 - 5,8 besitzt und die zweite Einzel-Lösung eine Aminosäure-Komponente oder eine Peptid-Komponente enthält und einen pH-Wert von 7,2 - 10,0 besitzt, und die gebrauchsfertige Lösung 23 bis 26 mmol/l Bicarbonationen enthält sowie einen CO_2 -Partialdruck von 25 - 70 mm Hg und einen pH-Wert von 7,2 - 7,6 besitzt.
- 60 2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Einzel-Lösungen in getrennten Kompartimenten eines Doppelkammer-Beutels vorliegen.
3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure-Komponente in der zweiten Einzel-Lösung eine einzelne Aminosäure oder ein Gemisch aus mindestens zwei Aminosäuren
 55 ist.
4. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptid-Komponente in der zweiten Einzel-Lösung ein einzelnes Peptid oder ein Gemisch aus mindestens zwei Peptiden ist.

EP 0 564 672 A1

5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß die osmotisch wirksame Substanz in der ersten Einzel-Lösung Glukose ist.
6. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß das in der ersten Einzel-Lösung enthaltene Carbonsäure-Anion Laktat ist.
7. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich noch Ionen ausgewählt aus Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} oder K^+ anwesend sind.

10

15

20

25

30

35

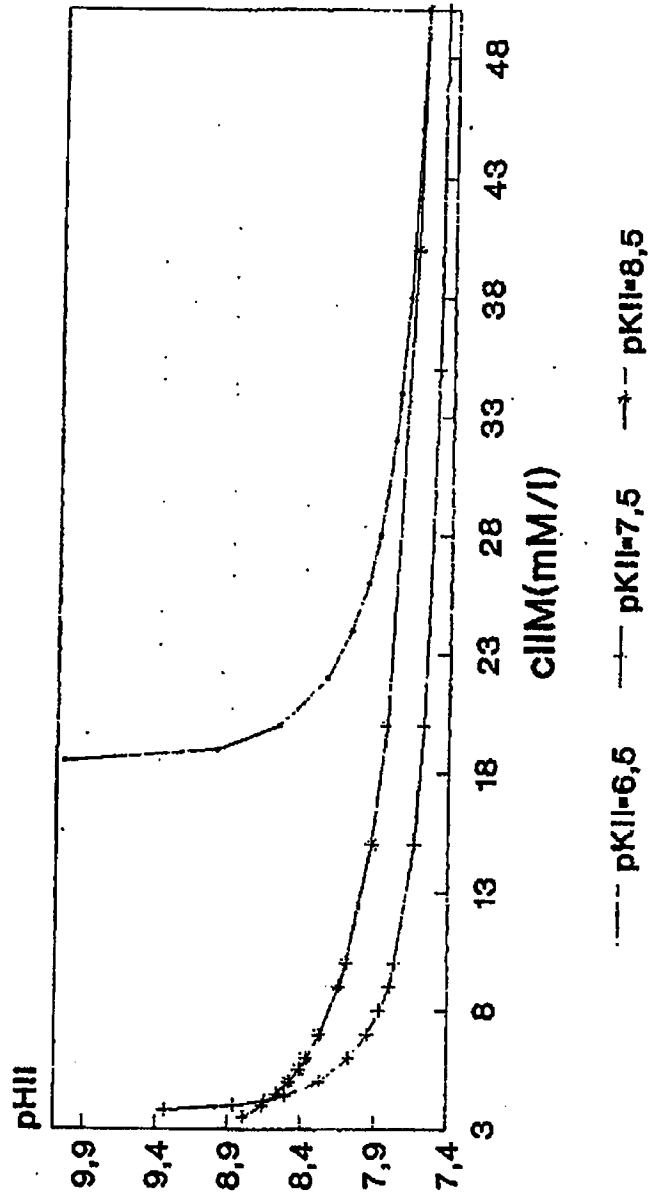
40

45

50

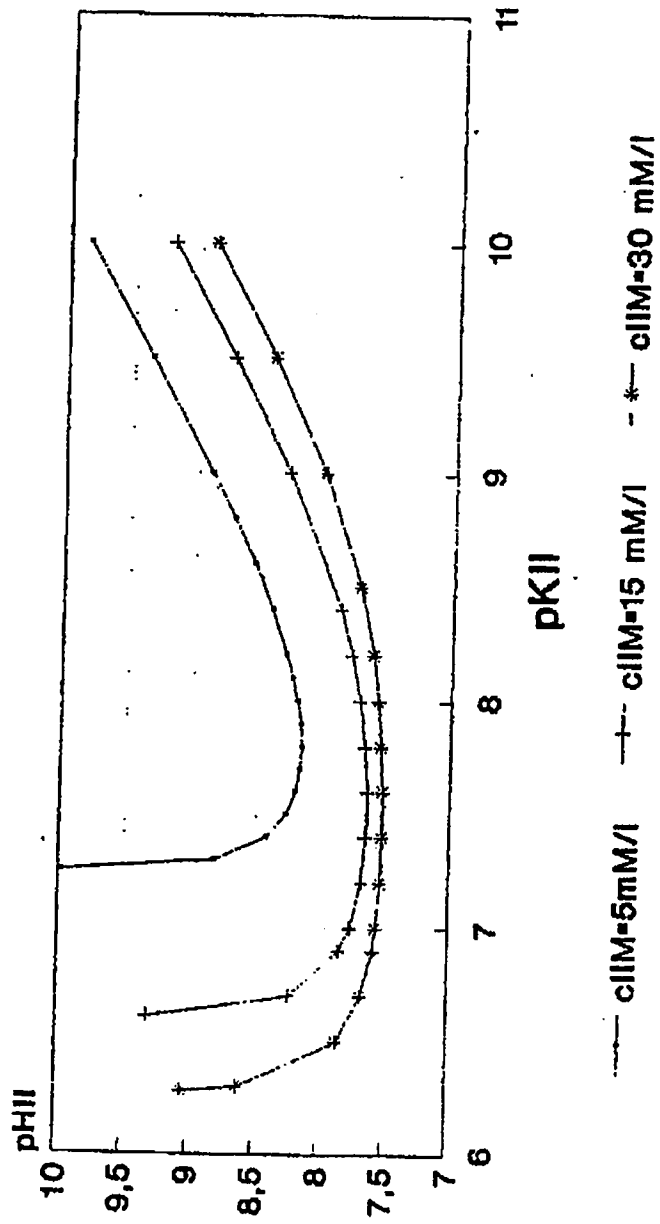
55

Abbildung A



Abhängigkeit des pHII von cIIM.
 pHM=7,4; cIM=35 mM/l; pH=5,2; pKI=4;
 pKI=6,5/7,5/8,5

Abbildung B



Abhängigkeit des pHII vom pKII.
 pHII-7,4; pHII-5,2; cIIM-35 mM/l; pKI-4
 cIIM-5/15/30 mM/l



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 5911

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	WO-A-9 108 008 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) * Seite 8, Zeile 22 - Seite 10, Zeile 28 *	1,2,3,5,6	A61M1/28 A61K33/14 A61K37/02 //(A61K37/02, 33:00,31:70, 31:415,31:405, 31:40,31:195, 31:19)
A	EP-A-0 437 274 (NEPHRO MEDICA GMBH) * Seite 6, Zeile 4 - Seite 9, Zeile 39 *	1,2,3,5,7	
A	EP-A-0 022 922 (GAMBRO & CO. KG) * Ansprüche *	1,3,5-7	
A,D	EP-A-0 399 549 (FRESENIUS AG) * Seite 4, Zeile 10 - Seite 6, Zeile 54 *	1,2,5,7	
A	WO-A-8 701 286 (RESEARCH CORP. LTD) * Anspruch 1 *	4	
			RECHERCHIERTE NACHGEWISSE (Int. Cl.5)
			A61M
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 03 DEZEMBER 1992	Prüfer villeneuve j.m.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X: von besonderer Bedeutung als ein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur		T: der Erfindung zugrunde liegende Theorie oder Grundgedanke E: dieses Patentschutzgebiet, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung abgeführtes Dokument L: aus einem anderen Gebiet angeführtes Dokument A: Mitglied der gleichen Patentfamilie, Abwandlung des Dokuments	

EP FORM 1200/92 (9/92)